UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 96

ACTION D'UN DÉRIVÉ INJECTABLE DES SPIRONOLACTONES CHEZ DES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

François-Régis BERTAUD du CHAZAUD

Membres du Jury

MM. A. DELAUDE	Président
LE TALLEC	Assesseurs
ALBAREDE	Assesseurs
JOVER	Assesseurs
COMBES	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE - III

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 96

ACTION D'UN DÉRIVÉ INJECTABLE DES SPIRONOLACTONES CHEZ DES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

par

François-Régis BERTAUD du CHAZAUD

Membres du Jury :

- MM. A. DELAUDE — Président
- LE TALLEC — Assesseurs
- ALBAREDE — Assesseurs
- JOVER — Assesseurs
- COMBES — Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ

Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)

22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG	Président de l'Université
M. MATHIS	Vice-Président
M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN
M. ENJALBERT	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL

HONORARIAT

M. LAZORTHES	Doyen honoraire
M. CALVET	Doyen honoraire
M. BRUSTIER	Doyen honoraire
M. VALLOIS	Professeur honoraire
M. PATIE	Professeur honoraire
M. DELAS	Professeur honoraire
M. RISER	Professeur honoraire
M. BUGNARD	Professeur honoraire
M. VINCENT	Professeur honoraire
M. MOREL	Professeur honoraire
M. BOUISSET	Professeur honoraire
M. CALMETTES	Professeur honoraire

M. THOMAS	Professeur honoraire	
M. LAGROT	Professeur honoraire	
Mme DULUCQ	Professeur honoraire	

PROFESSEURS

M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique	Purpan
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud	Purpan
M. FICAT	Clinique Chirurgicale	Rangueil
M. POUILHES	Clinique Chirurgicale et Gynécologie	Rangueil
M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale B et du Cancer	Purpan
M. PASQUIE	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	Purpan
M. RIEUNAU	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	Purpan
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	Rangueil
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	Purpan
M. LHEZ	Clinique des maladies des voies urinaires	Purpan
M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses	Purpan
M. SOREL	Clinique Médicale infantile et Puériculture	Rangueil
M. BARDIER	Clinique Médicale de la première enfance	Purpan
M.LAZORTHES	Clinique de Neuro-Chirurgie	Rangueil
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique	Rangueil
M. BONTONNIER	Clinique Obstétricale	Rangueil
M. CADENAT	Clinique Odonto-Stomatologique	Rangueil
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique	Rangueil
M. CALVET	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	Purpan
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phtisiologie	Purpan
M. RUFFIE René	Clinique Thumatologique	Purpan
M. MONROZIES	Accouchement et Obstétrique Sociale	Purpan
M. BASTIDE	Anatomie	Purpan
M. FABRE Jacques	Anatomie Pathologique	Purpan
	Anatomie Appliquée	

M. LARENG L.	Anesthésie et Réanimation	Purpan
Mme ENJALBERT	Bactériologie	Rangueil
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A	Purpan
M. BRU	Biophysique Médicale B	Rangueil
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale	Rangueil
M. VALDIGUIE P.	Chimie Biologique	Rangueil
M. MARQUES	Electro-Radiologie	Rangueil
M. BROUSSY Jean	Embryologie Générale	Purpan
M. RUFFIE Jacques	Hématologie	Purpan
M. BIMES	Histologie	Rangueil
	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	
M. MONNIER	Hygiène et Médecine Sociale	Purpan
M. DUCOS	Immunologie	Purpan
M. PLANQUES	Médecine Légale et Médecine du Travail	Purpan
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale	Purpan
M. SENDRAIL	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	Rangueil
M. RIBAUT	Pathologie Médicale	Purpan
M. LAPORTE Yves	Physiologie	Rangueil
M. BAISSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	Rangueil
M. LAPORTE Jacques	Séméiologie et Clinique Médicale	Purpan
M. DARNAUD	Thérapeutique	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. GUILHEM	Histologie et Embryologie	Rangueil
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique	Rangueil
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale	Rangueil
M. PLANEL	Histologie et Embryologie	Purpan
M. CLAUX	Oto-Rhino-Laryngologie	Rangueil
M. BOULARD	Pathologie Médicale	Purpan
M. MONTASTRUC	Physiologie	Rangueil
M. BESSOU	Physiologie	Purpan
M. MIGUERES	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. FABRE Jean	Anatomie Pathologique	Purpan
Mme LARENG M.B.	Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Purpan
M. VALDIGUIE Pierre	Biochimie Médicale	Rangueil
M. ESTRADE	Carcinologie	Purpan
M. GEDEON	Chirurgie Générale	Rangueil
M. SARRAZIN	Chirurgie Générale	Rangueil
M. ESCHAPASSE	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Purpan
M. PONS	Electro-Radiologie	Purpan
M. ROULLEAU	Electro-Radiologie	Rangueil
M. BOLLINELLI	Médecine Générale et Thérapeutique	Purpan
M. ARLET	Médecine Générale	Rangueil
M. DALOUS	Pédiatrie	Purpan
M. ESPAGNO Jacques	Neuro-Chirurgie	Purpan
M. GAYRAL	Psychiatrie	Purpan
M. SUC	Médecine Générale Thérapeutique	Rangueil
M. REGNIER	Pédiatrie	Purpan
M. RIBET	Médecine Générale	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. JUSKIEWENSI	Anatomie et Organogénèse	Rangueil
M. VIRENQUE C.	Anésthésiologie	Rangueil
Mme DIDIER	Bactériologie-Virologie	Rangueil
M. REGIS	Biophysique	Rangueil
M. GUIRAUD R.	Biophysique	Purpan
M. BOUNHOURE	Cardiologie	Rangueil
M. ESCAT Jean	Chirurgie Générale	Rangueil
M. COSTAGLIOLA	Chirurgie Générale	Purpan
M. PUEL	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	Rangueil
M. DUPRE	Dermatologie, Vénéréologie	Rangueil
M. PONTONNIER Georges	Gynécologie et Obstétrique	Rangueil
M. SOLEILHAVOUP	Histologie, Embryologie, Cytogénétique	Rangueil
M. BIERME R.	Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	Rangueil

M. RASCOL	Médecine Générale	Purpan
M. BES	Médecine Générale et Thérapeutique	Rangueil
M. FEDOU R.	Médecine Interne	Purpan
M. PUJOL	Médecine du Travail	
M. LE TALLEC	Médecine Interne	Rangueil
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale	Purpan
M. CONTE Jean	Nephrologie	Purpan
M. LAZORTHES Y.	Neurochirurgie	Rangueil
M. UTHEZA Guy	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	Rangueil
M. LARROUY	Parasitologie	Purpan
M. ROCHICCIOLI	Pédiatrie, Génétique Médicale	Rangueil
M. ALBAREDE J.L.	Pneumo-Phtisiologie	Purpan
M. JOVER	Pneumo-Phtisiologie	Rangueil
M. GERAL J.P.	Physiologie	Rangueil
M. PAGES B.	Physiologie	Purpan
M. COMBES P.	Radiologie	Purpan
M. FOURNIE A.	Rhumatologie	Purpan
M. DENARD	Thérapeutique	purpan
M. SALVADOR M.	Thérapeutique, Réanimation Médicale Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	Purpan
M. PONTONNIER Francis	Urologie	Purpan

AGREGES

M. GAUBERT	Chirurgie Générale	Purpan
M. BEC	Ophtalmologie	Purpan

AGREGES LIBRES

M. SOUQUET	Chirurgie Générale	Purpan
M. GLEIZES	Pathologie Expérimentale	Purpan
M. DIEULAFE	Pathologie Chirurgicale	Rangueil
M. ESPAGNO G.	Obstétrique	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. LABOUCARIE Psychiatrie Purpan

ADMINISTRATION

M. PRINEAU J.P. Secrétaire Général de l'Université

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du I2 Mai I89I)

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur André DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Nous rendons hommage à votre constante sollicitude et à la clarté de votre enseignement.

Nous vous prions de croire à notre profonde reconnaissance et à notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur LE TALLEC

Maître de Conférences Agrégé de Médecine générale

Médecin des Hôpitaux

Nous gardons toujours présent le précieux souvenir de votre enseignement. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous tenons à vous assurer de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail. Nous avons trouvé auprès de vous une aide constante et un accueil toujours bienveillant.

Nous tenons à vous exprimer ici le témoignage de notre infinie reconnaissance et de notre très sincère attachement.

Monsieur le Professeur JOVER

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse.

Nous voudrions vous exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur P.F. COMBES

Maître de Conférences Agrégé de Radiologie

Médecin des Hôpitaux

Votre bienveillante attention ne s'est jamais démentie et nous mesurons tout ce que nous vous devons. Votre exemple fut toujours pour nous un guide précieux.

Veuillez recevoir l'expression de notre respectueuse gratitude pour la sympathie que vous nous avez toujours manifestée.

A TOUS NOS MAITRES

AVANT-PROPOS

Nous tenons à remercier également tous ceux qui, à des titres divers, nous ont aidé à la réalisation de ce travail.

Notamment, Monsieur le Docteur GIRARD, Monsieur le Docteur FARDOU, Monsieur le Docteur BEZOMBES.

Mais aussi le personnel infirmier et administratif du service de pneumo-phtisiologie et le personnel technique du laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire.

Nos remerciements vont également aux laboratoires CLIN-COMAR-BYLA pour leur aide précieuse.

PLAN D'ETUDE

INTRODUCTION - PROTOCOLE

CHAPITRE I : Propriétés générales du 8109 CB

CHAPITRE II : Les observations

- Etude analytique
- Caractères généraux

CHAPITRE III : Résultats

- Effet diurétique
- Effet gazométrique

CHAPITRE IV : Commentaires

- Rappel des travaux antérieurs
- Discussion

CHAPITRE V : Tolérance

CONCLUSION

ACTION D'UN DERIVE INJECTABLE DES SPIRONOLACTONES CHEZ DES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Action diurétique

Action sur l'hématose

INTRODUCTION

Plusieurs auteurs ont rapporté l'action intéressante des spironolactones sur les gaz du sang chez les insuffisants respiratoires chroniques : BALMES et coll. (1962), POCIDALO et WEBER (1962) HANEL (1963), NOBLE et coll. (1966).

Les Spironolactones diminueraient le taux de la pression partielle en CO_2 et celui du CO_2 total plasmatique, et elle contribueraient à rétablir l'équilibre acido-basique.

Il nous a semblé utile d'étudier, dans le service de pneumo-phtisiologie du Professeur A. DELAUDE, dans quelle mesure le 8109 CB, dérivé injectable par voie veineuse des spironolactones, pouvait améliorer l'hématose des malades en insuffisance respiratoire. FERLINZ et coll. avaient retrouvé en effet une action favorable de ce produit chez des malades comparables.

Comme les effets bénéfiques sur l'hématose de ces substances semblaient indépendants de leur action diurétique, nous avons prescrit le médicament aussi bien à des malades avec oedèmes qu'à des malades sans oedèmes.

PROTOCOLE

I°) Choix des malades

Il s'agit de malades insuffisants respiratoires chroniques, sans tare rénale manifeste, avec des gaz du sang perturbés.

Dans la mesure du possible, ces malades furent d'abord traités pendant quelques jours par les thérapeutiques classiques et leur état respiratoire était à peu près stabilisé quand ils reçurent le 8I09 CB.

L'existence d'oedèmes des membres inférieurs n'était pas obligatoire pour prescrire le médicament.

2°) Posologie

Le 8I09 CB, présenté en flacons de I00 mg était administré à la dose de 400 mg par 24 heures en deux injections (soit 2 injections intraveineuses strictes lentes directes, de 200 mg, soit 2 perfusions dans I25 ml de sérum glucosé isotonique en 1 heure), à I2 heures d'intervalle. Le produit a toujours été injecté seul.

La durée du traitement était fixée arbitrairement à cinq jours.

3°) Surveillance biologique

1. On relevait une courbe quotidienne de la diurèse ;

2. La veille, chaque jour du traitement et pendant les 4 jours qui suivaient celui-ci, on pratiquait un dosage des électrolytes sanguins et urinaires (Na^+, K^+, Cl^-) de l'urée sanguine et urinaire, et on dosait également les protéines plasmatiques et l'hématocrite.

3. Tous les 2 jours (pendant le traitement et les 4 jours qui suivaient celui-ci) on pratiquait une ponction de l'artère fémorale pour le dosage des gaz du sang (détermination de la PaO_2, $PaCO_2$, PH par électrométhode et calcul de la SaO_2 et du CO_2 total plasmatiques correspondants).

CHAPITRE I

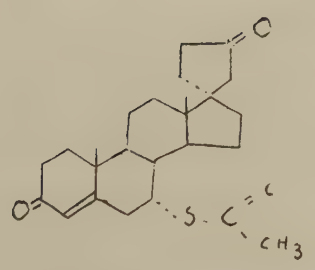
PROPRIETES GENERALES DU 8IO9 CB

Le 8IO9 CB est le résultat d'une longue recherche portant sur l'amélioration des propriétés biologiques de la spironolactone.

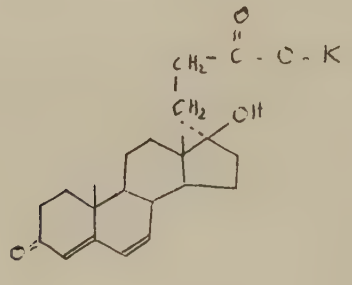
Comme ce médicament, le 8IO9 CB est un "antagoniste" de l'aldostérone.

Par voie orale, il a une activité au moins égale à celle de la spironolactone, mais il a l'avantage, contrairement à celle-ci, d'être soluble dans l'eau et de pouvoir être utilisé en clinique par voie parentérale.

I°) Structure chimique



Spironolactone



8IO9 CB

Le 8I09 CB possède une structure proche de celle de la spironolactone. La modification essentielle porte sur l'ouverture du cycle lactonique et la disparition du radical acétyl-thiol caractéristique de la spironolactone.

2°) Propriétés physiques

- Inodore, stable à l'air sec et la lumière, le 8I09 CB doit être conservé à l'abri de l'humidité.

- Le pH de la solution aqueuse à 5 % est entre 8,3 et 8,8. Pour éviter les réactions locales, il est conseillé de ne pas dépasser cette concentration pour l'usage parentéral.

- Les solutions aqueuses doivent être utilisées moins de 8 heures après leur préparation.

3°) Etude pharmacologique et toxicologique

(Professeur M. BRUNAUD, Paris 1963)

a) Le 8I09 CB s'oppose de façon puissante aux effets des minéralo corticoïdes sur le métabolisme hydrominéral ; il inhibe leur action sur la rétention sodée, la fuite potassique, et la diminution du rapport urinaire $\frac{Na}{K}$. L'efficacité du 8I09 CB parait être au moins aussi grande que celle de la spironolactone.

b) Les effets du 8I09 CB ne sont pas absolument superposables à ceux de la spironolactone. A dose assez forte il augmente le volume urinaire et on peut dire qu'il possède des propriétés diurétiques intermédiaires entre celles d'un anti-aldostérone et celles d'un salidiurétique.

c) Le 8I09 CB ne présente pratiquement aucune activité secondaire notable, tant sur l'hémodynamique que sur l'équilibre hormonal et le système nerveux végétatif (pas d'effet ganglioplégique).

d) La toxicité aiguë du 8I09 CB est très faible chez la souris :

Par voie orale, la DL 50 = I420 ± 200 mg/Kg

Par voie intrapéritonéale, le DL 50 = I40±20 mg/Kg

L'étude de la toxicité subaiguë chez le rat blanc montre que des doses de 20 mg/Kg par voie sous-cutanée pendant I5 jours sont parfaitement tolérées et ne modifient ni la croissance des animaux, ni les diverses valeurs hématologiques ou biologiques étudiées . Aucune lésion anatomo-pathologique ou histologique imputable au produit n'a été décelée.

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS

A - ETUDE ANALYTIQUE

OBSERVATION N° I

Madame BLA... Z., 6I ans, est une ancienne bacillaire (Tuberculose pulmonaire découverte en I939 et traitée par pneumothorax).

Elle présente actuellement une insuffisance cardio-respiratoire consécutive à une destruction importante du poumon droit par le processus tuberculeux et aux séquelles de pneumothorax.

La malade a fait plusieurs poussées de décompensation cardio-respiratoire, amenant à plusieurs hospitalisations.

La dernière hospitalisation du 27/7/70 au 22/8/70, est imposée par une nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire et cardiaque d'installation progressive, sans aucun facteur précis à l'origine de cette décompensation, notamment pas d'infection bronchique. Néanmoins, la malade est mise sous traitement antibiotique, tonicardiaque, corticoïdes et respiration assistée.

On ajoute, 11 jours après, le 8109 CB à raison de 400 mg par jour, pendant 5 jours ; l'état respiratoire est considéré comme stabilisé par le traitement antérieur, il n'y avait pas d'oedème à la mise en traitement.

L'augmentation de la kaliémie impose l'administration de résines échangeuses de potassium pendant 2 jours

8109 CB 400 mg/jour

Dates	6-8-70	7-8	8-8	9-8	10-8	11-8	12-8	13-8	14-8
pH	7,34		7,35		7,39		7,34		7,36
PaO_2	54		58		64		71		66
SaO_2	85		87,5		91,5		92,5		91
$PaCO_2$	67		60		54		43		54
CO_2TP	82		75		74		53		69

Insuffisance cardio-respiratoire par séquelles de tuberculose, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8109 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Efficacité gazométrique très bonne.

Tolérance très bonne.

NOTE : Les pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique sont notées en mm Hg ; la SaO_2 en pourcentage et le CO_2TP en vol p.100.

OBSERVATION N° 2

Monsieur MEI... A.. 60 ans, est bronchitique chronique depuis I964.

En octobre I966, on découvre une tuberculose fibro-caséeuse bilatérale. Après plusieurs hospitalisations dues à cette bacillose, on note en janvier I970, l'apparition d'une insuffisance respiratoire modérée, sans retentissement cardiaque.

Mais, peu de temps après (le 20.I.70) le malade est hospitalisé d'urgence pour décompensation respiratoire aiguë avec insuffisance ventriculaire droite, à l'occasion de la prise d'un somnifère.

Cette dernière hospitalisation est émaillée de nombreux accidents de décompensation aiguë cardio-respiratoire.

En dépit du traitement important que reçoit ce malade, anti-bacillaires, antibiotiques non spécifiques, toni-cardiaques, corticoïdes, l'état de monsieur MEI... se dégrade de plus en plus.

A ce traitement, on décide d'ajouter le 8I09 CB, à raison de 400 mg par jour.

Mais le 3e jour de ce traitement, le malade décède brutalement.

			8I09 CB 400 mg/jour		
Dates	I7/8/70	I8-8	I9-8	20-8	2I-8
pH	7,35		7,37		7,36
PaO_2	42		65		54
SaO_2	75		9I		85,5
$PaCO_2$	7I		65		63
CO_2TP	90		85		8I

Insuffisance respiratoire sévère par bronchite chronique et séquelles de tuberculose. Décès au 3e jour du traitement par 400 mg de 8I09 CB.

Efficacité non interprétable.

La médication ne paraît pas responsable du décès.

OBSERVATION N° 3

Monsieur RIB.... J., 60 ans, est un bronchitique chronique gros fumeur.

Il est hospitalisé début septembre I970 pour décompensation cardio-respiratoire avec râles bronchiques, oedèmes des membres inférieurs, tachycardie à I20 par minute. Son état nécessite son admission pendant une semaine dans le service de Réanimation respiratoire. Nous le recevons le 22.9.70.

A l'entrée on note une insuffisance respiratoire sévère, avec cyanose importante, et une insuffisance cardiaque décompensée, mais il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs. La radio pulmonaire révèle en outre d'une part d'importantes lésions d'emphysèmes, d'autre part des images tuberculeuses du sommet droit de type fibro-cavitaire suspecte d'évolutivité. Le malade est mis aux antibacillaires, aux antibiotiques et aux tonicardiaques.

Son état étant considéré comme équilibré par le traitement antérieur, on rajoute, deux jours après, le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour pendant 2 jours, puis après 3 jours d'interruption, 400 mg par jour, pendant 3 jours.

L'augmentation de la Kaliémie impose l'administration de résines échangeuses de potassium pendant 2 jours.

		8I09 CB 400 mg/jour ⟷					8I09 CB 400 mg/jour ⟷		
Dates	22-9-70	23-9	24-9	25-9	26-9	27-9	28-9	29-9	30-9	1-IO
pH	7,38			7,32				7,34		7,33
PaO_2	4I			62				5I		54
SaO_2	75,5			88,5				83		84,5
$PaCO_2$	55			62				60		58,5
CO_2TP	74			73				73		70

Insuffisance cardio-respiratoire par bronchite chronique et séquelles de tuberculose, traitée après stabilisation de l'état respiratoire par 400 mg de 8I09 CB pendant 2 jours, puis après une interruption de 3 jours, à nouveau 400 mg de 8I09 CB pendant 3 jours

Résultat dissocié, mais difficilement interprétable.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 4

Madame MAR... J., 62 ans, présente une insuffisance respiratoire sévère avec retentissement cardiaque, liée à une bronchite chronique remontant à l'enfance, et compliquée d'asthme vers I940.

La malade est hospitalisée fin avril 70 pour décompensation cardio-respiratoire. Elle est très améliorée par les antibiotiques et la ventilation assistée. Elle revient à nouveau dans le service le I2 octobre I970 pour compléter le bilan.

Son état est comparable à celui de juin.

On ne note pas de signes périphériques d'insuffisance ventriculaire droite, mais la malade présente une expectoration purulente abondante, des raîes bronchiques disséminés, et à la radio pulmonaire on note la présence d'images fibro-aréolaires

des bases. De plus, syndrome mixte à la spirographie et troubles de l'hématose.

La malade est mise sous toni-cardiaques, antibiotiques, analeptiques et respiration assistée. L'état respiratoire de la malade étant stabilisé par ce traitement, on rajoute 8 jours après le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour pendant 5 jours.

Le 22.IO.70, l'augmentation de la kaliémie impose l'administration de résines échangeuses de potassium

		← 8I09 CB 400 mg/jour →						
Dates	I3-IO-7I	I9-IO	20-IO	2I-IO	22-IO	23-IO	24-IO	25-IO 26-IO
pH	7,38		7,34	7,38		7,36		7,37
PaO_2	44		76	63		57		59
SaO_2	77,5		93-5	90,5		87		88,5
$PaCO_2$	60		56,5	52,5		50		5I,5
CO_2TP	80		70	7I		65		68

Insuffisance respiratoire par bronchite chronique et asthme intriqué, traitée pendant 5 jours par 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Résultat gazométrique dissocié

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 5

Madame LAR... J., 70 ans, est hospitalisée le I7.II.70 pour décompensation cardio-respiratoire d'une bronchite chronique

ancienne sur laquelle s'est greffé, depuis quelques années, un élément asthmatique.

A l'entrée on note une cyanose importante, une dyspnée asthmatiforme, un encombrement bronchique bilatéral, une expectoration purulente et un état sub-fébrile. Sur le plan cardiaque, le coeur est rapide, le foie sensible et il existe un reflux hépato-jugulaire. Il y a donc une insuffisance cardiaque, mais il n'y a pas d'oedème des membres inférieurs.

Madame L. est mise en traitement par les analeptiques respiratoires, les toni-cardiaques, les antibiotiques, les bronchodilatateurs, les corticoïdes et la ventilation assistée.

Fin novembre I970, son état respiratoire semble stabilisé et on rajoute le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

8I09 CB 400 mg/jour ⟷

Dates	28-II	29-II	30-II	I-I2	2-I2	3-I2	4-I2	5-I2	6-I2	7-I2
pH	7,37		7,38	7,40		7,43		7,42		7,44
PaO_2	39		5I	48		7I		54		64
SaO_2	78,5		84	83		94		87,5		92,5
$PaCO_2$	6I		60	56,5		52		55		50,5
CO_2TP	80		80	79		77		8I		77

Insuffisance cardio-respiratoire par bronchite chronique compliquée d'asthme, traitée avec 400 mg de 8I09CB pendant 5 jours, après stabilisation de l'état respiratoire.

Efficacité gazométrique bonne

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 6

Monsieur COU... A.., 57 ans, est un insuffisant respiratoire chronique par bronchite chronique vieille de 20 ans.

A l'entrée dans le service, le IO.I2.70, il existe des signes d'insuffisance respiratoire avec une cyanose marquée, un encombrement très important et des manifestations cliniques et électriques d'insuffisance cardiaque droite, notamment des oedèmes des membres inférieurs.

Il faut aussi noter une profonde altération de l'état général avec amaigrissement.

Le malade est mis en traitement par toni-cardiaques, antibiotiques, broncho-dilatateurs et corticoïdes.

L'état respiratoire est considéré comme stabilisé par ce traitement et le 8I09 CB est ajouté IO jours après, à raison de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

On doit noter la persistance des oedèmes lors de la mise en traitement.

8I09 CB 400 mg/jour

Dates	I9-I2	20-I2	2I-I2	22-I2	23-I2	24-I2	25-I2	26-I2	27-I2	28-I2
pH	7,45		7,44	7,44		7,44				7,43
PaO_2	43		6I	7I		50				52
SaO_2	8I		9I	94		86				84
$PaCO_2$	58		52	49		5I				
CO_2TP	90		79	75		78				

Insuffisance cardio-respiratoire sévère par bronchite chronique, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Disparition des oedèmes.

Efficacité gazométrique très bonne.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 7

Madame LAC... M., 75 ans, présente une insuffisance respiratoire par bronchite chronique remontant à l'enfance.

Elle fait une première décompensation grave fin I969, lors d'une pneumopathie grippale surinfectée. Elle est alors traitée par antibiotiques et respiration assistée.

Une nouvelle hospitalisation le 23.I2.70 est motivée par un épisode tout à fait comparable, marqué par une insuffisance respiratoire aiguë, avec défaillance cardiaque. On note un encombrement bronchique important générateur de graves troubles de l'hématose.

Le malade est mise en traitement par toni-cardiaques, analeptiques respiratoires, bronchodilatateurs, antibiotiques et corticoïdes.

On ajoute le 8I09 CB le 30.I2 (7 jours après) à raison de 400 mg par jour, pendant 5 jours. L'état respiratoire est considéré comme stabilisé par le traitement antérieur. Il y avait des oedèmes des membres inférieurs à la mise en traitement.

		8I09 CB 400 mg/jour							
Dates	28-I2	30-I2	3I-I2	1-1	2-1	3-1	4-1	5-1	6-1
pH	7,38	7,40	7,40				7,35		7,40
PaO_2	40	37	40				37		45
SaO_2	76	7I,5	75				69		8I
$PaCO_2$		59	59,5				65		58,5
CO_2TP		82	82				82		82

Insuffisance cardio-respiratoire par bronchite chronique, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Disparition des oedèmes.

Efficacité gazométrique nulle.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 8

Monsieur SOU... J., 50 ans, est hospitalisé le 2.I.7I pour décompensation cardio-respiratoire en rapport avec une bronchite chronique ancienne.

La première décompensation remonte à I968.

A l'entrée, ce malade se présente comme un pléthorique, gonflé d'oedèmes. Il existe une cyanose importante, des râles bronchiques disséminés et des sous-crépitants dominants aux bases.

On note une tachyarythmie par fibrillation auriculaire, le foie est sensible. Il existe une cardiomégalie électrique et radiographique, il y a donc une insuffisance cardiaque.

Le traitement prescrit comprend, outre le régime désodé et hypocalorique : analeptiques, tonicardiaques, diurétiques (Furosémide), antibiotiques, broncho-dilatateurs et corticoïdes.

On y associe, le 3e jour, le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

8I09 CB 400 mg/jour

dates	4-1-7I	5-1	6-1	7-1	8-1	9-I	IO-1	11-1
pH	7,40	7,43	7,4I	7,36	7,38	7,40		7,4I
PaO_2	44	47	43	37	38	45		58
SaO_2	79,5	83	79	69	72	80,5		99
$PaCO_2$	56,5	57	62	70	68	60		57
CO_2TP	79	85	88	90	9I	84		8I

Insuffisance cardio-respiratoire par bronchite chronique, traitée pendant 5 jours par 400 mg de 8I09 CB.

Disparition des oedèmes

Efficacité gazométrique nulle.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° 9

Monsieur FOU... F., 65 ans, est hospitalisé le 2.I.7I pour décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique en rapport avec des épisodes bronchitiques répétés depuis 3 ans environ. Ce malade est hypertendu depuis cette même époque

A l'entrée, on note des signes d'insuffisance respiratoire : dyspnée avec orthopnée, cyanose des extrémités, râles sous crépitants à la base droite.

Il existe également des signes d'insuffisance cardiaque : le coeur est rapide ; le foie sensible à la palpation, donne le reflux hépato-jugulaire ; il existe des oedèmes des membres inférieurs.

La radiographie montre des images nuageuses prédominant à la base droite et une hypertrophie ventriculaire confirmée par l'électrocardiographie. Une polynucléose et une augmentation à 90 de la vitesse de sédimentation des hématies à la lère heure confirmmaient que cette décompensation était due à une pneumopathie aiguë chez un insuffisant cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche prédominante.

Au traitement analeptique, tonicardiaque, bronchodilatateur et antibiotique, on ajoute le 8I09 CB le 4e jour, à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

Il y avait des oedèmes à la mise en traitement.

			← 8I09 CB 400 mg/jour →						
dates	2-1-7I	4-1	5-1	6-1	7-1	8-1	9-1	IO-1	11-1	I3-1
pH	7,35	7,30	7,40	7,40	7,38	7,42	7,4I		7,43	7,40
PaO_2	38	40	44	45	46	49	5I		55	5I
SaO_2	7I	70	79,5	8I	8I	84,5	86,5		88,5	85
$PaCO_2$	50	66	62	58,5	58,5	55	48,5		47	49,5
CO_2TP	63	75	86	82	78	8I	69		70	70

Insuffisance cardio-respiratoire par bronchite chronique, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB.

Disparition des oedèmes.

Efficacité gazométrique très bonne

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° IO

Monsieur BOU... A., 5I ans, est un insuffisant respiratoire chronique par bronchite chronique et asthme surajouté.

Depuis I962, il présente un syndrome respiratoire associant une dyspnée d'effort une expectoration mucopurulente et des crises parpxystiques de dyspnée, d'allure asthmatique.

Cet état va se dégrader progressivement et le malade va faire plusieurs décompensations aiguës.

En juillet I970, le malade est hospitalisé pour une nouvelle décompensation, et depuis cette époque, il est devenu dépendant absolument de la ventilation assistée.

Mais également est apparue une expectoration purulente très abondante, où l'on met en évidence du bacille pyocyanique devenu résistant à la majorité des antibiotiques.

Ce malade a, de façon chronique, une hématose très perturbée. Il n'est pas en insuffisance cardiaque décompensée et n'a pas d'oedème lors de la mise en traitement.

Du 6 au IO.I.7I, le malade reçoit le 8IO9 CB à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours. L'état respiratoire est considéré comme stable lors de la mise en traitement

			8I09 CB 400 mg/jour						
Dates	I6-I2-70	5-I-7I	6-1	7-1	8-1	9-1	IO-1	11-1	I2-1
pH	7,39	7,42			7,40	7,4I		7,4I	7,34
PaO_2	39	39			38	46		45	48
SaO_2	74	75			73	82		8I	8I
$PaCO_2$	55,5	55,5			57	53,5		56,5	59
CO_2TP	77	82			80	77		8I	72

Insuffisance respiratoire par bronchite chronique et asthme intriqué, traitée pendant 5 jours par 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Efficacité gazométrique dissociée.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° II

Monsieur DEL... A., 7I ans, est un insuffisant respiratoire chronique sur fond de suppuration bronchique par bronchectasies, avec un important retentissement sur le coeur droit.

Il a déjà présenté plusieurs décompensations aiguës l'amenant à autant d'hospitalisations.

Le 22.2.7I monsieur DEL... est hodpitalisé à nouveau, car après un épisode grippal, son état ne s'améliore pas et il reste fébrile, polypnéique et cyanosé.

Il présente des signes cliniques et électriques d'insuffisance cardio-respiratoire. Ses gaz du sang sont très perturbés. Il est hypertendu.

Il reçoit analeptiques respiratoires, bronchodilatateurs, antibiotiques, corticoïdes.

Le I2e jour on ajoute le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours. L'état respiratoire est considéré comme stabilisé par le traitement antérieur.

Il n'y avait pas d'oedème à la mise en traitement.

		8I09 CB 400 mg/jour ⟷							
Dates	4-3	6-3	7-3	8-3	9-3	I0-3	II-3	I2-3	I5-3
pH	7,42			7,37	7,44			7,40	7,35
PaO_2	54			69	63			6I	66
SaO_2	87,5			92,5	92			90	9I
$PaCO_2$	56			48	47			42,5	52
CO_2TP	82			64	72			60	65

Insuffisance cardiorespiratoire par séquelles de bronchectasies, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Efficacité gazométrique très bonne.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° I2

Madame AUG... Y., 5I ans, présente une insuffisance respiratoire chronique en rapport avec des lésions séquellaires de tuberculose pulmonaire (découverte en I940) et de thoracoplastie.

Elle est hospitalisée le II-3-7I pour une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë dont le facteur déclanchant est une pneumopathie bilatérale.

On note à l'entrée une polypnée superficielle, une torpeur, un flapping tremor, des râles alvéolaires bilatéraux.

On note également un retentissement cardiaque électrique, mais cette insuffisance cardiaque n'est pas décompensée : foie de volume normal, non douloureux, pas d'oedème des membres inférieurs.

Cette malade est mise en traitement par analeptiques respiratoires, broncho-dilatateurs, antibiotiques et corticoïdes.

Ce même jour elle reçoit le 8I09 CB à la dose de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

	← 8I09 CB 400 mg/jour →									
Dates	II-3	I2-3	I3-3	I4-3	I5-3	I6-3	I7-3	I8-3	I9-3	24-3
pH	7,32	7,32	7,39		7,4I	7,39	7,38		7,42	7,40
PaO_2	29	39	55		57	66	76		57	43
SaO_2	5I	76	87		89	92	94		89	78,5
$PaCO_2$	62	63	5I,5		5I,5	49	47,5		4I,5	48,5
CO_2TP	73	74	7I		75	67	64		62	68

Insuffisance respiratoire par séquelles de tuberculose, traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB.

Efficacité gazométrique très bonne.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° I3

Monsieur MAT... A., 70 ans, présente depuis une dizaine d'années une bronchite chronique.

Le 6.3.7I il est hospitalisé pour des phénomènes de décompensations respiratoires graves, avec défaillance cardiaque.

Le 9 mars, Monsieur M. est transféré dans un service de réanimation, pour qu'il puisse bénéficier d'assistance respiratoire.

Le 25 mars, l'état clinique du malade semble satisfaisant et on arrête analeptiques, antibiotiques et oxygénothérapie.

Cependant son hématose reste perturbée.

Il entre le I.4.7I dans le service de pneumologie pour compléter son bilan respiratoire. Il ne présente pas, alors, d'insuffisance cardiaque décompensée. Il reçoit bronchodilatateurs, antibiotiques et mucolytiques. Et ce même jour on prescrit la 8I09 CB à raison de 400 mg par jour pendant 5 jours. En fait, le malade recevra le 8I09 CB à cette dose, mais pendant 7 jours.

Son état respiratoire est considéré comme stable lors de la mise en traitement.

Il n'a pas d'oedème.

L'augmentation de la kaliémie impose l'administration de résines échangeuses de potassium le I3.4.7I .

		8I09 CB 400 mg/jour ⟷								
dates	3I.3.7I	2-4	3-4	4-4	5-4	6-4	7-4	8-4	I3-4	I7-4
pH	7,29	7,42			7,35			7,29	7,28	7,26
PaO_2	70	66			7I			78	77	70
SaO_2	9I	92,5			92,5			93	92,5	90
$PaCO_2$	57	45			43			39	38	42,5
CO_2TP	64	66			55			43	4I	44

Insuffisance respiratoire par bronchite chronique, traitée pendant 7 jours par 400 mg de 8I09 CB, après stabilisation de l'état respiratoire.

Efficacité gazométrique bonne.

Tolérance très bonne.

OBSERVATION N° I4

Monsieur GAL... V., 64 ans, est un bronchitique chronique en insuffisance respiratoire chronique. Il a déjà été hospitalisé pour cette raison.

A la mi-mars I97I, un épisode infectieux broncho-pulmonaire nécessite son admission à l'hôpital.

Il est un peu amélioré par le traitement, mais le 5.4.7I, une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë le fait transférer dans notre service.

La ventilation assistée est nécessaire et dès que ce malade en est privé, une polypnée superficielle apparait, tandis que son hématose se dégrade de façon importante. Il n'est pas en insuffisance cardiaque décompensée.

Il reçoit analeptiques respiratoires, broncho-dilatateurs, antibiotiques et corticoïdes. On y ajoute le lendemain, le 8I09 CB à raison de 400 mg par jour, pendant 5 jours.

Il n'y a pas d'oedème à la mise en traitement.

L'augmentation de la kaliémie impose l'administration de résines échangeuses de potassium le 7.4.7I

8I09 CB 400 mg/jour ⟷

Dates	5.4.7I	6-4	7-4	8-4	9-4	I0-4	II-4	I2-4	I3-4	I4-4	I6-4
pH	7,23	7,33	7,34	7,34		7,4I			7,29	7,33	7,35
PaO_2	29	59	82	78		64			69	77	67
SaO_2	45	87,5	94,5	94		92			90	93,5	9I
$PaCO_2$	65	54	55,5	52		45			48	47	49
CO_2TP	63	65	68	63		64			54	56	6I

Insuffisance respiratoire par bronchite chronique traitée pendant 5 jours avec 400 mg de 8I09 CB.

Efficacité gazométrique bonne.

Tolérance très bonne.

B - CARACTERES GENERAUX DES OBSERVATIONS

Nous avons traité I4 malades, 9 hommes et 5 femmes.

Les âges extrêmes sont de 50 et 7I ans pour les hommes ; 5I et 75 pour les femmes.

A l'origine de l'insuffisance respiratoire de ces malades, on retrouve 11 fois la bronchite chronique et 4 fois la tuberculose. Cependant il existait des associations.

L'étiologie est 6 fois une bronchite chronique isolée; 3 fois on note l'association bronchite chronique et asthme ; et 2 fois bronchite chronique et tuberculose. Un malade présentait des bronchectasies ; deux fois des séquelles de tuberculose, ou de chirurgie de la tuberculose sont seules en cause. Ce sont tous des malades graves. Leur maladie évolue depuis longtemps et ils ont déjà présenté plusieurs poussées de décompensation aiguës.

Ils sont tous en hypoxie (saturation en oxygène moyenne à 80 %) et hypercapnie ($PaCO_2$ moyenne à 58 mm Hg) et tous sont en acidose respiratoire plus ou moins bien compensée.

En général, ces malades ont été soumis aux thérapeutiques classiques (antibiothérapie, analeptiques, bronchodilatateurs, ventilation assistée), avant l'administration du 8I09 CB et leur état respiratoire peut être considéré comme stabilisé quand ils reçoivent le médicament.

Cependant chez 4 de ces malades, le 8I09 CB a été administré d'emblée avec les autres médicaments ou 3à 4 jours seulement après leur hospitalisation. L'interprétation des résultats est alors plus délicate ; dans celle-ci on doit tenir compte du rôle du traitement adjuvant et de l'aggravation secondaire de l'hématose après l'arrêt du traitement.

Chez 9 de ces malades, il existait une insuffisance ventriculaire droite décompensée du début du traitement, 5 fois avec des oedèmes des membres inférieurs (2, 6, 7, 8, 9).

Si l'on se base sur une natriurèse inférieure à 1 g par 24 h (44 mEq) et un rapport urinaire $\frac{Na}{K}$ inférieur à 0,30, on retrouve avant le traitement 2 malades présentant une hyper-aldosteronisme (n° 3, 7).

La posologie a chaque fois été de 400 mg par jour pendant 5 jours, mais il faut noter deux exceptions :

Dans l'observation n° 2, le malade a reçu le 8I09 CB en deux fois ; dans une première période il a eu 400 mg par jour pendant 2 jours, puis 3 jours après, de nouveau 400 mg par jour pendant 3 jours.

Dans l'observation n° I3 , le malade a reçu le médicament pendant 7 jours.

Ainsi, l'étude de l'action sur l'hématose du 8I09 CB a été effectuée sur I4 malades, insuffisants respiratoires chroniques anciens, par bronchite chronique dyspnéisante ou par séquelle de tuberculose, tous en hypoxie et hypercapnie franches. Cinq malades seulement étaient porteurs d'oedèmes des membres inférieurs et deux avaient des signes biologiques urinaires en faveur d'un hyperaldostéronisme.

CHAPITRE III

RESULTATS

A - ACTION DIURETIQUE

I°) Modification de la diurèse

- la diurèse moyenne avant le traitement était de I200 ml par 24 heures environ.

Elle se répartissait en 4 groupes :

. de 500 à 900 ml : 5 cas (2 -3 -6 -7 - I2)

. de I000 à I400 ml : 4 cas (4 - 9 - I0 - 11)

. de I500 à 2000 ml : 3 cas (1 - 5 - I4)

. supérieur à 2000 ml : 1 cas (8)

- la diurèse moyenne maximum en cours de traitement a été de 2000 ml environ, soit une augmentation de I66 %.

Elle se répartissait en 4 groupes :

. de I000 à I400 ml : 4 cas (4 - 5 - 7 - I3)

. de I500 à I900 ml : 4 cas (2 - 6 - 9 - I0)

. de 2000 à 2400 ml : 5 cas (1 - 3 - 11 - I2 - I4)

. supérieur à 2500 ml : 1 cas (8)

-L'augmentation de la diurèse est importante 9 fois :

I80 à 200 % : 2 fois (8 et 9)

200 à 250 % : 4 fois (2, 7, 11, I2)

Supérieur à 250 % : 2 fois (3 et 6)

Parmi ces malades, on retrouve tous ceux présentant des oedèmes avant traitement.

Cette action est faible ou nulle 4 fois (1, I0, 4 et 5).

- Cet effet diurétique est rapide et apparait en général dès le 1er jour du traitement, soit plus rapidement qu'avec la Spironolactone par voie orale.

- Sa durée d'action est variable et ne dépend pas de l'importance de l'augmentation de la diurèse. Il apparait 2 groupes de sujets.

I. Effet diurétique rapidement épuisé en 1 à 2 jours après l'arrêt du traitement, ou même avant cet arrêt : 5 cas (6 - 9 - I0 - I2 - I4).

II. Diminution lentement progressive de la diurèse : 4 cas (3 - 7 - 8 - 11).

La persistance d'une diurèse élevée pouvant traduire une persistance de l'effet diurétique du produit, ou bien être secondaire à l'amélioration gazométrique.

2°) Action sur les ions sodium et potassium.

- Elimination urinaire

Le 8I09 CB modifie très rapidement l'excrétion urinaire de ces ions.

. On peut étudier cette action en considérant le rapport urinaire $\frac{Na^+}{K^+}$

- Après un jour de traitement, le rapport urinaire $\frac{Na^+}{K^+}$ a toujours augmenté, en général de façon importante.

L'augmentation la plus considérable concerne l'observation n° 3, où le rapport passe en un jour de 0,042 à 2,06.

- Cette action est importante puisque chaque fois que le rapport était inférieur à 1 (8 fois), il s'est inversé ; chaque fois que le rapport était supérieur ou égal à 1, l'augmentation a été de plus du double.

- Cette action est brève. En fin de traitement, le rapport urinaire $\frac{Na^+}{K^+}$ est presque toujours inférieur à sa valeur maximum atteinte en début de traitement en général.

- Un retour vers l'état antérieur au traitement est sensible d'une façon générale, dès le deuxième jour après l'arrêt du traitement.

. L'étude de la natriurie et de la kaliurie par 24 heures montre que l'excrétion sodée augmente de façon très importante. En effet, la natriurie moyenne passe de 42,58 mEq/24 heures avant le traitement au taux de I54,7I mEq/24 heures au moment où le rapport urinaire $\frac{Na^+}{K^+}$ est maximum (soit une augmentation de 363 %).

Par contre, la kaliurie est peu influencée et passe de 4I,23 mEq/24 heures avant le traitement, au taux de 40,8I mEq/24 heures en cours de traitement, au moment où le rapport $\frac{Na^+}{K^+}$ est maximum.

- Evolution de la natrémie

Le 8I09 CB diminue la natrémie.

Cette diminution est sensible après deux jours de traitement. Elle concerne 9 cas, et la diminution moyenne est alors de 1,1 mEq/litre.

Alors que la natrémie moyenne est au départ de I40,8 mEq/litre, le taux plasmatique minimum moyen du sodium est de I33,8 mEq/litre. (sur une période couvrant le temps du traitement et 2 jours après l'arrêt du traitement). La diminution moyenne est de 7 mEq/l.

L'action du 8I09 CB sur la natrémie ne se fait plus sentir 3 à 5 jours après l'arrêt du traitement. La natrémie moyenne est alors de I35,5 mEq/litre ; l'augmentation par rapport à la natrémie minimum est de 1,7 mEq/litre. Le taux sanguin du sodium a alors augmenté à nouveau dans 8 cas.

- Evolution de la Kaliémie

Comme la spironolactone, le 8I09 CB est hyperkaliémiant.

La kaliémie moyenne au départ est de 4,67 mEq/litre, après un jour de traitement, elle est de 4,68 mEq/litre ; après 2 jours de traitement elle est de 5,0I mEq/litre (+ 0,34 mEq) et elle a augmenté dans 11 observations.

Cette action reste dans l'ensemble assez modérée, puisque la kaliémie moyenne maximum est de 5,45 mEq/litre (+ 0,78 mEq/l par rapport au départ).

Il faut cependant noter que 5 fois cette augmentation fut suffisamment importante pour imposer l'emploi de résines échangeuses de potassium (5,8 - 5,9 - 5,1 - 6 et 5,8 mEq/l).

Cette action est brève. Un à deux jours après l'arrêt du traitement, la kaliémie moyenne est de 4,8 mEq/l (soit une diminution de 0,59 mEq/l par rapport au taux maximum moyen noté pendant le traitement).

Notons enfin qu'après le traitement les oedèmes des membres inférieurs observés initialement chez cinq malades avaient chaque fois disparu en totalité.

B - ACTION GAZOMETRIQUE

1) Résultats globaux

La comparaison des taux gazométriques avant et après le traitement permet de classer les malades en 4 groupes.

- groupe I (très bons résultats), l'amélioration des gaz du sang est proche ou supérieure à l'amélioration moyenne générale (observations n° 1 - 6 - 9 - II - I2)

- groupe II (bons résultats), l'amélioration gazométrique est la moitié environ de l'amélioration moyenne générale (observations n° 5 - I3 - I4)

- groupe III (résultats faibles ou nuls) concerne les observations n° 7 et 8.

- groupe IV (résultats dissociés) concerne les observations 4 - 3 et IO.

Pour l'observation n° 4, la $PaCO_2$ est bien améliorée, alors que PaO_2 et SaO_2 ne le sont pas.

Pour les observations n° 3 et IO, on note une amélioration de PaO_2 et SaO_2 ; la $PaCO_2$ n'est pas améliorée.

L'observation n° 2 n'est pas interprétable en raison de la brièveté du traitement.

Ainsi nous comptons environ deux tiers de résultats favorables.

C'est un bilan intéressant dans la mesure où, au départ, nous avons fait une sélection de malades graves.

Cependant il est nécessaire d'émettre certaines réserves.

Le 8I09 CB n'a jamais été utilisé seul.

Dans l'amélioration des gaz du sang interviennent la compensation progressive de l'insuffisance cardiaque, l'oxygénothérapie et l'adaptation meilleure à l'appareil de ventilation assistée, les corticoïdes et la diminution de l'encombrement bronchique.

Enfin, 4 malades ont reçu le 8I09 CB d'emblée ou rapidement après leur admission à l'hôpital. Il s'agit des observations n° 8, 9, I2 et I4.

- Cas n° 8 : de toute façon il s'agit là d'un mauvais résultat. Il semble que lors de la mise en traitement par le 8I09 CB ce malade était trop encombré pour que le médicament puisse agir. Il est à noter que par la suite ce malade s'est amélioré progressivement et quand il quittait le service, ses gaz du sang étaient proches de la normale.

- Cas n° 9 : ce malade a reçu le 8I09 CB quatre jours après son admission. Au bout de ce délai, son hématose ne s'était pas encore améliorée de façon satisfaisante. Ce n'est qu'à partir du moment où il reçoit le 8I09 CB qu'apparait une hyperventilation compensatrice.

Cas n° I2 : l'augmentation de la PaO_2 dans les premiers jours relève certainement de la ventilation assistée et du désencombrement. Mais le produit agit sûrement car on note une aggravation secondaire après l'arrêt du 8I09 CB, alors que les thérapeutiques classiques sont poursuivies. (La PaO_2 en fin de traitement est à 76 ; une semaine après, elle est à 43).

- Cas n° I4 : Ce malade a reçu le 8I09 CB un jour après son arrivée dans le service. Pendant ce délai on note déjà une amélioration considérable et une bonne partie de ce qui relève du repos et de la ventilation assistée était déjà gagné quand fut administré le 8I09 CB.

Analyse des mauvais résultats

Nous avons classé ces mauvais résultats en deux groupes. Les observations n° 7 et 8 sont des échecs complets ; les observations 3, 7 et IO donnent des résultats dissociés.

- Cas n° 7 : ctte malade n'a absolument pas bénéficié du traitement par le 8I09 CB. Son état s'est même aggravé pendant cette période. Notamment la $PaCO_2$ passe de 59 mm Hg avant le traitement à 65 mm Hg après le traitement, alors que le taux du CO_2 total plasmatique reste stable et élevé à 82 vol %. Aussi le pH baisse-t-il et passe de 7.40 à 7.35.

La PaO_2 ne change pas à 37 mm Hg tandis que la SaO_2 diminue de 7I,5 % à 69 %. Il s'agit donc là d'un échec. Nous devons néanmoins ajouter que cette malade était âgée de 75 ans, que son état était grave et qu'elle devait décéder par la suite de son insuffisance respiratoire.

- Cas n° 8 : le traitement de ce malade par le 8I09 CB a également été un échec.

Sa PaO_2 et sa SaO_2 sont restées stables. La $PaCO_2$ a augmenté de 56,5 mm Hg avant le traitement à 60 mm Hg après le traitement et son pH a conservé une valeur normale, grâce à l'augmentation compensatrice de la réserve alcaline qui passe de 79 vol % avant le traitement à 84 vol % après le traitement.

Il semble, comme nous l'avons dit plus haut, que ce malade qui présentait un état infectieux très important était trop encombré pour permettre au médicament d'agir efficacement. Cet état ne s'est amélioré que lentement et ce délai n'a pas permis au 8I09 CB d'agir.

- Cas n° 3 : Du fait de difficultés d'approvisionnement ce malade a reçu le 8I09 CB en deux temps et les résultats de ce traitement sont difficilement interprétables.

Néanmoins, les effets du 8I09 CB n'ont pas été négligeables puisque, d'une part la diurèse de ce malade a augmenté de 300 % pendant le traitement, d'autre part sur le plan gazométrique on relève une amélioration nette de la PaO_2 qui passe de 4I mm Hg à 54 mm Hg et également une amélioration de la SaO_2 qui passe de 75,5 % à 84,5 %.

Par contre, le $PaCO_2$ s'aggrave et passe de 55 mm Hg à 58,5 mm Hg tandis que le CO_2TP diminue de 74 vol % à 70 vol % et que le pH diminue de 7,38 à 7,33.

- Cas n° 4 : il s'agit à nouveau d'un résultat dissocié.

On note une aggravation de la PaO_2 et de la SaO_2, mais par contre la $PaCO_2$ diminue et passe de 56,6 mm Hg avant le traitement à 50 mm Hg après le traitement. Le CO_2TP baisse de 70 vol % à 65 vol % et le pH remonte de 0,02 (7,34 à 7,36)

- Cas n° I0 : ici encore il s'agit d'un résultat dissocié. La $PaCO_2$, le pH et le CO_2TP restent stables.

Par contre on relève une amélioration intéressante de la PaO_2 qui augmente et passe de 39 mm Hg à 45 mm Hg et aussi une amélioration de la SaO_2 qui passe de 75 % avant le traitement à 8I % après le traitement.

Ce mauvais résultat peut peut-être s'expliquer par le fait que ce malade est depuis longtemps absolument dépendant de l'appareil de ventilation assistée et qu'il présente une suppuration bronchique considérable et stable, avec une expectoration purulente de I50 cc à 200 cc par jour.

2) Etude des différents paramètres

I. Le CO_2 Total Plasmatique

Sous l'influence du 8I09 CB, le CO_2TP diminue. Sa valeur moyenne qui est de 78,3 vol % avant le traitement baisse à 70,6 vol % après le traitement (- 7,7 vol %).

Après un jour de traitement (parfois 2 jours), la diminution est nette déjà puisque le taux moyen est alors de 74,8 vol % (- 3,5 vol %).

Cependant, si l'on étudie les observations que nous avons classées en bons résultats (1, 5, 6, 9, 11, I2, I3, I4), on voit que la diminution du CO_2TP est plus importante et surtout plus rapide. Le taux moyen du CO_2 TP de ces 8 observations était avant le traitement de 78 vol % ; après un jour de traitement il est de 72 vol % (- 6 vol %) ; en fin de traitement il est de 67 vol % (- 11 vol % par rapport au départ).

Donc, ici, après un jour de traitement la diminution du CO_2 TP est déjà supérieure à la moitié de la diminution totale pendant tout le traitement.

Les variations les plus importantes concernent les observations n° II et I3 dont la réserve alcaline s'abaisse pendant le traitement de plus de 20 vol %.

Dans l'ensemble on voit (tableau n° I) que le CO_2 TP a augmenté une fois (n° 8) ; il est resté stable quatre fois (n° 5, 7, IO, I4) ; il a diminué huit fois.

On remarque que tous les cas pour lesquels la réserve alcaline augmente ou reste stable correspondent aux résultats que nous avons classés comme échec ou semi-échec ; exception faite du cas n° I4 que nous avons considéré comme bon résultat, malgré une diminution peu nette du CO_2 TP.

2. Pression partielle de gaz carbonique

L'administration du 8I09 CB a diminué la $PaCO_2$ de nos malades.

Le taux moyen de la $PaCO_2$ avant le traitement est de 57,9 mm Hg, il s'abaisse à 5I,8 mm Hg à la fin du traitement. La diminution moyenne est donc de 6,1 mm Hg.

Cet effet est déjà sensible après un jour de traitement car la $PaCO_2$ moyenne est à ce moment-là de 56,5 mm Hg et la diminution est donc de 1,4 mm Hg.

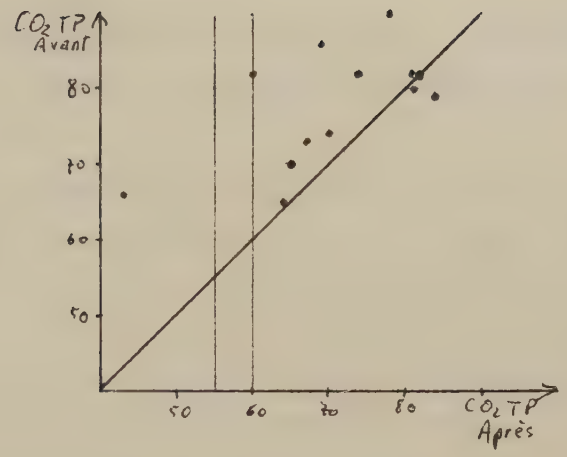
En se limitant aux huit observations favorables, l'évolution est bien entendu meilleure.

Les taux moyens de $PaCO_2$ sont les suivants :

- avant le traitement 58 mm Hg
- en fin de traitement ; 48 mm Hg (soit une diminution de IO mm Hg)
- après un jour de traitement : 54,6 mm Hg, soit une diminution de 3,4 mm Hg par rapport au départ, ce qui fait environ le tiers de la diminution totale de la $PaCO_2$ pendant le traitement.

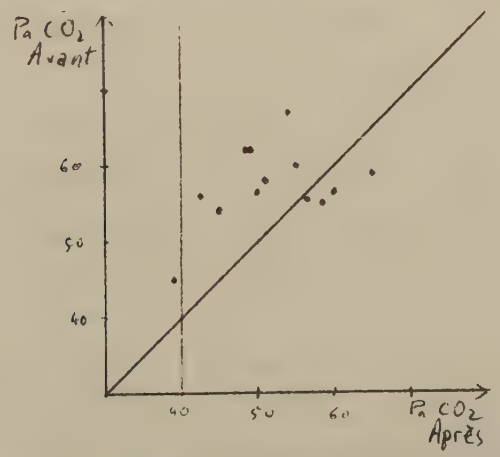
D'une façon générale, la $PaCO_2$ est restée stable une fois (n°IO), elle a augmenté trois fois (n° 3, 7, 8). Ces cas sont autant d'échecs au traitement. La $PaCO_2$ a diminué neuf fois et cette baisse est chaque fois importante.

Les diminutions les plus importantes concernent les observations n° I, 9, 11 et I2 pour lesquelles la diminution moyenne est de I3 mm Hg.



Obs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	m
Avant	82	85	74	70	80	90	82	79	86	82	82	73	66	65	78,3
Après	74		70	65	8I	78	82	84	69	8I	60	67	43	64	70,6

TABLEAU n° I - Comparaison de CO_2 total plasmatique avant et après le traitement



bs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	m
ant	67	65	55	56,5	60	58	59	56,5	62	55,5	56	62	45	54	57,9
rès	54		58,5	50	55	5I	65	60	48,5	56,5	42,5	49	39	45	5I,8

TABLEAU n° 2 - Comparaison de la $PaCO_2$ avant et après le traitement

3. le pH

Dans l'ensemble le 8I09 CB ne modifie pas le pH. En effet, avant comme après le traitement le taux moyen de celui-ci est et reste à 7,38.

Cependant d'un point de vue plus dynamique, le pH commence par baisser, et après un jour de traitement son taux moyen est de 7,37. Par la suite il remonte progressivement à 7,38.

Les "bons résultats" ne se distinguent pas de l'ensemble et présentent des modifications identiques. Leur pH moyen final est simplement un peu plus élevé à 7,39.

Il est intéressant de remarquer cette brève diminution du pH au début du traitement.

Nous avons vu que les bicarbonates et la $PaCO_2$ diminuent également. Cependant, au début du traitement, la diminution des bicarbonates est plus rapide que celle de la Pa CO_2. En effet nous avons relevé qu'après un jour de traitement plus de la moitié de la diminution que subit la réserve alcaline est achevée alors que pendant ce temps la $PaCO_2$ n'a amorcé que le tiers de sa diminution globale.

Par la suite du fait de la diminution rapide de la $PaCO_2$, le pH remonte.

Le tableau n° 3 permet de délimiter quatre secteurs (I, II, III et IV). On voit que le pH a conservé une fois sa valeur initiale (obs. n° 8). Il a diminué six fois mais cette diminution ne l'a éloigné de la normale que trois fois (obs. n° 3, 7, I3) ; il a augmenté six fois.

Trois fois donc sous 8I09 CB le pH a diminué de façon importante. A ces trois observations il convient d'ajouter l'observation n° I4. En effet, deux jours après l'arrêt du traitement son pH était de 7,29. Cependant cette acidose fut de courte durée, car le lendemain le pH était à 7,33 et trois jours après à 7,35.

bs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	m
nt	7,34	7,37	7,38	7,34	7,38	7,45	7,40	7,40	7,40	7,42	7,42	7,32	7,42	7,33	7,38
ès	7,39		7,33	7,36	7,42	7,44	7,35	7,40	7,4I	7,4I	7,40	7,39	7,29	7,4I	7,38

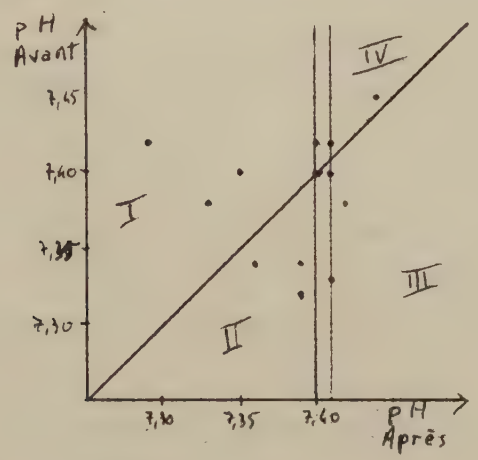


TABLEAU n° 3 - Comparaison du pH avant et après le traitement

Pour les observations n° 3, 7 et I4, la baisse du pH fut brève.

Il n'en fut pas de même pour l'observation n° I3, son pH resta dans la zone acide. L'amélioration rapide de la $PaCO_2$ jointe à l'action acidifiante du 8I09 CB a amené l'apparition d'une acidose métabolique importante.

Quoi qu'il en soit, on peut admettre que le 8I09 CB en faisant fuir les bicarbonates, induit une acidose métabolique en général légère et fugace.

Au total, dans nos observations, comme le montre le tableau n° 3, le pH s'est éloigné quatre fois de la normale (secteurs I et III).

Il s'est rapproché de la normale ou s'y est maintenu neuf fois (secteurs II et IV).

4. Pression partielle d'oxygène.

Dans l'ensemble la PaO_2 des malades s'est améliorée sous 8I09 CB.

La PaO_2 moyenne avant le traitement était de 50,1 mm Hg ; à la fin du traitement elle était de 55,8 mm Hg ce qui fait une augmentation de 5,7 mm Hg.

Après un à deux jours de traitement le taux moyen de PaO_2 est de 57 mm Hg soit une augmentation de 6,9 mm Hg.

Il semble donc que le gain de PaO_2 soit très rapide, en un ou deux jours, et par la suite le traitement ne fait que le maintenir.

Cependant, quand on ne considère que les cas favorables, on voit que l'augmentation de la PaO_2 se poursuit un peu pendant le traitement puisque les taux moyens avant et après sont respectivement de 50 mm Hg et de 6I mm Hg (+ 11 mm Hg) alors qu'après un jour de traitement le taux moyen est de 59,1 mm Hg (+ 9,1 mm Hg).

Le tableau n° 4 montre que les gains les plus importants de la PaO_2 sont ceux obtenus pour les observations 1, 3, I2 et I3 pour lesquelles l'augmentation atteint ou dépasse I0 mm Hg.

Ce même tableau montre également que la PaO_2 augmente et s'est approchée I0 fois de la normale.

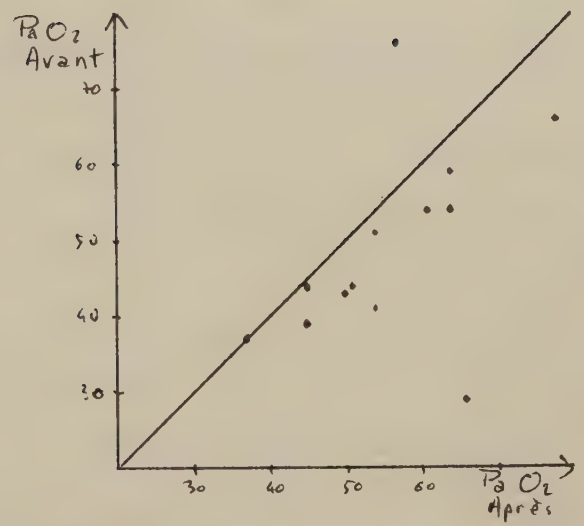
Deux fois elle n'a pas été influencée (N° 7 et 8).

Elle a diminué une fois (n° 4).

5. Saturation en oxygène

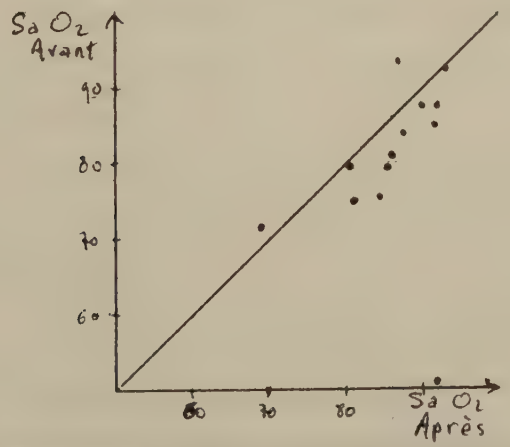
L'évolution de la $Sa\ O_2$ est proche de celle de la PaO_2

La saturation moyenne qui était avant le traitement de 8I % atteint le taux de 86,1 % en fin de traitement ; cela fait une augmentation moyenne de 5,1 %.



Obs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	m
Avant	54	65	4I	76	5I	43	37	44	44	39	54	29	66	59	50,1
Après	64		54	57	54	50	37	45	5I	45	6I	66	78	64	55,8

TABLEAU N° 4 - Comparaison de la PaO_2 avant et après le traitement



Obs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	m
Avant	85	9I	75,5	93,5	84	8I	7I,5	79,5	79,5	75	87,5	5I.	92,5	87,5	8I
Après	9I,5		84,5	87	87,5	86	69	80,5	85,5	8I	90	92	93	92	86,1

TABLEAU N° 5 - Comparaison de la SaO_2 avant et après le traitement

Après un à deux jours de traitement la plsus grande partie du gain de SaO_2 est réalisée puisque le taux moyen est alors de 85,5 % ce qui fait une augmentation de 4,5 %.

Pour les cas favorables l'évolution est semblable.

Les taux moyens de saturation avant et après le traitement sont alors respectivement de 8I % et de 89,6 % soit une différence de 8,6 %

Après un à deux jours de traitement le taux moyen de SaO_2 est de 87,2 %, il a augmenté de 6,2 %.

Les augmentations les plus importantes concernent les observations 1, 3, 9, IO et I2.

Au total (tableau n° 5), la saturation a augmenté et s'est rapprochée neuf fois de la normale.

Elle est restée stable deux fois (n° 8 et I3).

Elle a diminué deux fois (n° 4 et 7).

Nous avons donc traité quatorze malades insuffisants respiratoires chroniques par 400 mg de 8I09 CB pendant cinq jours, alors que leur état respiratoire était dans l'ensemble relativement stable.

. La pression partielle d'oxygène a augmenté dix fois.

. La saturation oxyhémoglobinée s'est rapprochée neuf fois de la normale.

. La pression partielle de gaz carbonique s'est améliorée neuf fois.

. Le taux des bicarbonates a diminué neuf fois, en général de façon régulière et importante.

. Le pH s'est peu modifié dans l'ensemble.

Ainsi à côté de deux échecs complets et d'une observation ininterprétable du fait de la brièveté du traitement, nous avons obtenu trois résultats dissociés et surtout huit résultats favorables.

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES

A. Rappel des travaux antérieurs.

Plusieurs auteurs ont constaté: que les spironolactones améliorent l'hématose des malades insuffisants respiratoires.

Parmi eux il faut noter, d'une part BALMES et coll. (I962) et d'autre part POCIDALO et WEBER (I962). Puis HÄNEL (I963), NOBLE et coll. (I966) retrouvèrent un effet similaire.

En I967, l'Ecole de NANCY présente les résultats de ses recherches sur un éventuel hyperaldostéronisme chez les insuffisants respiratoires.

Enfin, plus récemment FERLINZ et coll. traitèrent des insuffisants respiratoires sans coeur pulmonaire décompensé et sans oedèmes avec une spironolactone injectable.

I°) M.M. A. BALMES, J. DAUVERCHAIN, A. VEDEL, présentent au Colloque sur la spironolactone (Evian 1962) leur communication : "l'hyperaldostéronisme au cours des décompensations respiratoires, son traitement par les spironolactones".

La résistance fréquente au traitement tonicardiaque et diurétique des oedèmes chez les malades atteints d'insuffisance respiratoire décompensée a amené ces auteurs à rechercher un éventuel hyperaldostéronisme secondaire.

Ils ont considéré que parallèlement à la persistance des oedèmes, une natriurie basse (inférieure à 1 gramme par jour), associée à une baisse de rapport urinaire $\frac{Na}{K}$ (inférieur à 0,30) constituait un critère biologique suffisant pour mettre en évidence l'état d'hyper-aldostéronisme. Ces auteurs, qui ont ainsi fréquemment retrouvé des syndromes d'hyperaldostéronisme secondaire chez les insuffisants respiratoires, ont alors traité ces malades par les spironolactones.

Quatre observations sont présentées. Il s'agit de 4 hommes dont la moyenne d'âge est de 70 ans. Ils sont tous en insuffisance ventriculaire droite décompensée avec oligurie et de volumineux oedèmes. Le rapport $\frac{Na}{K}$ est toujours très faible. Ces malades sont restés réfractaires au traitement par toni-cardiaques et diurétiques classiques.

Les auteurs étudient l'action bénéfique de la spironolactone chez ces malades.

En conclusion, les auteurs évoquent le rôle possible de l'anoxie épiphysaire dans le déterminisme ; puis la persévérance des oedèmes chez les insuffisants respiratoires.

L'observation n° I est la plus intéressante pour notre propos, dans la mesure où a été dosé le pH et la $PaCO_2$ avant et après le traitement. On note une amélioration sensible (le pH diminue de 7,50 à 7,40 et la $PaCO_2$ diminue de 78 mm Hg à 48 mm Hg).

En I965, le "Concours Médical" n°6, du 6 février I965, publie un article de A. BALMES, J. DAUVERCHAIN, A. VEDEL, A. MANDIN et A. MARTIN, "L'insuffisance respiratoire chronique, action des spironolactones". Les auteurs complètent leur précédente publication, et s'attachent à l'étude de l'action diurétique de la spironolactone chez des malades insuffisants respiratoires, avec coeur pulmonaire décompensé et oedèmes des membres inférieurs, résistants aux tonicardiaques associés aux diurétiques classiques, tels les dérivés thiaziques ou l'acétazolamide.

Une de leur observation précise l'action de la spironolactone sur l'équilibre acidobasique. Avant le traitement, le malade avait une alcalose franche à 7,50 et une hypercapnie à 74 mm Hg ; en fin de traitement ces valeurs étaient respectivement de 7,45 pour le pH et de 48 mm Hg pour la $PaCO_2$.

Ils remarquent, comme cela avait déjà été noté par plusieurs auteurs, que cette normalisation coïncide avec une augmentation de 50 % de l'élimination des bicarbonates urinaires.

2°) Au congrès sur la spironolactone (Evian I962), J.J. POCIDALO et J. WEBER présentent leur communication "L'aldactone chez les insuffisants respiratoires chroniques avec coeur pulmonaire chronique."

La fréquence avec laquelle les oedèmes des insuffisants respiratoires chroniques avec coeur pulmonaire chronique résistent à l'action des diurétiques classiques, la mise en évidence d'états d'hyper-aldostéronisme au cours de l'insuffisance ventriculaire droite ont amené les auteurs à étudier l'action thérapeutique des antialdostérones sur une série d'insuffisants respiratoires.

L'étude porte sur IO malades, 9 hommes et 1 femme dont l'âge s'étale de 43 à 65 ans. Ce sont tous des insuffisants respiratoires chroniques avec coeur pulmonaire chronique en poussée de décom-

pensation aiguë. Les uns sont porteurs d'oedèmes, les autres pas. Ils ont tous au repos une hypoxémie, un hypercapnie et une forte augmentation des bicarbonates.

Les malades ont reçu, pendant IO jours, de 500 à 600 mg par jour de spironolactone (Aldactone).

Avant et après le traitement une détermination des gaz du sang a été pratiquée.

Résultats : Il faut séparer les malades avec oedèmes et les malades sans oedèmes.

Chez les premiers, l'effet diurétique a été excellent.

Sur le plan gazométrique il y eut une amélioration importante des gaz du sang avecnormalisation du pH, diminution de la $PaCO_2$ et du CO_2TP et amélioration de la saturation.

Comme cela est désormais classique, il y eut tendance à l'hyponatrémie et une augmentation de la Kaliémie, cependant que dans les urines la natriurie a considérablement augmenté. La Kaliurie s'est un peu modifiée.

On nota également une alcalinisation passagère des urines alors que la teneur urinaire en ammoniaque était faible.

L'urée sanguine s'est élevée transitoirement.

Chez les malades sans oedèmes (4 cas) l'effet diurétique a été deux fois satisfaisant et deux fois nul.

Les gaz du sang se sont améliorés, mais de façon moins importante que pour les malades sans oedèmes.

En ce qui concerne les électrolytes, les variations sont semblables à celles observées chez les malades avec oedèmes, mais elles sont ici moins importantes.

Ainsi la spironolactone a eu une action favorable sur les oedèmes et l'hématose des insuffisants respiratoires.

Pour les auteurs, l'amélioration des gaz du sang ainsi obtenue serait secondaire à l'élimination urinaire des bicarbonates provoquant un abaissement du taux des bicarbonates sanguins. Cela aurait pour conséquence un regain de sensibilité du centre respiratoire à la $PaCO_2$ permettant une meilleure oxygénothérapie.

3°) En 1967, M. BOULANGE, M-Cl. AUG, A-M. BEAUDOIN, J-C. BESSOT présentent dans le Bulletin de Physio-pathologie respiratoire (Vol. 3, janvier-mars 1967, n° 1) leurs recherches sur l'existence d'un hyperaldostéronisme chez les insuffisants respiratoires : "Existe-t-il un hyperaldostéronisme chez les insuffisants respiratoires ?"

Cette recherche est justifiée par 3 ordres d'arguments :

Cliniques d'abord, la présence d'oedèmes étant fréquemment rencontrée chez les insuffisants respiratoires ; thérapeutiques ensuite, ces oedèmes sont souvent sensibles aux substances antialdostérones ; physiopathologique enfin.

Si différents travaux antérieurs ont déjà développé ces points, aucune recherche systématique avec dosage de l'aldostéronurie n'avait été réalisée chez les insuffisants respiratoires.

25 malades insuffisants respiratoires hypoxiques et hypercapniques ont été retenus : 20 hommes et 5 femmes. Tous ces malades ont des antécédents d'insuffisance cardiaque droite, et 21 d'entre eux présentent des oedèmes des membres inférieurs.

Résultat : il apparait que l'incidence de l'hyperaldostéronisme est relativement faible, puisque on ne le retrouve que 9 fois.

A la lumière des nombreux paramètres biologiques explorés, cet hyperaldostéronisme semble pouvoir relever de plusieurs mécanismes. L'hyperkaliémie post-acidosique ; mais aussi de l'hyponatrémie, fréquemment retrouvée au cours des insuffisances respiratoires.

et qui pourrait relever d'un éventuel hypervasopressinisme ; enfin de l'insuffisance fonctionnelle hépatique anoxique, susceptible de modifier le catabolisme des stéroïdes.

4°) "Résultat du traitement de l'hypoventilation générale alvéolaire chronique par l'Aldadiène - Potassium". par R. FERLINZ, E. SCHROERS, H.J. STADELER.

Ces auteurs ont traité I3 insuffisants respiratoires chroniques avec un dérivé injectable des spironolactones. Tous ces malades étaient en hypoxie et hypercapnie, les bicarbonates plasmatiques étaient élevés et le pH conservait une valeur normale.

Ces malades n'étaient pas en insuffisance cardiaque décompensée et ils n'avaient pas d'oedèmes.

L'Aldadiène-potassium fut administré par voie intraveineuse à la dose de 500 à 600 mg par jour.

Dans tous les cas on constata une élévation de la PaO_2 et une chute de la $PaCO_2$. L'arrêt du traitement fut suivi d'une aggravation des pressions gazeuses.

Le CO_2TP diminua d'une moyenne de 32,4 mEq/l à 28,6 mEq/l. Le pH conserva une valeur normale dans tous les cas.

Le traitement amena une diminution de la natrémie moyenne tandis que la Kaliémie s'éleva à une moyenne de 5,47 mEq/l.

A la suite de ces résultats, les auteurs discutent différentes hypothèses expliquant le mécanisme d'action des spironolactones sur les gaz du sang de ces malades.

Pour eux il existe deux manières de concevoir l'action bénéfique du médicament sur l'hématose.

La première, s'appuie sur les propriétés antialdostérone des spironolactones. Dans ce cadre ils envisagent, d'une part la théorie selon laquelle l'amélioration relèverait de l'action anti-oedémateuse de ces substances ; d'autre part, ils évoquent la possibi-

ité que l'élimination urinaire des bicarbonates permette au centre respiratoire de récupérer une sensibilité normale à la $PaCO_2$.

La deuxième se base sur la ressemblance structurale et la parenté pharmacologique qui lierait les spironolactones avec certains stéroïdes, et notamment la progestérone.

Comme cette hormone, les spironolactones stimulerait directement le centre respiratoire.

B - DISCUSSION

Tous ces travaux concordent donc à montrer l'intérêt thérapeutique des spironolactones chez les insuffisants respiratoires, et notre étude avec le 8I09 CB nous amène à des conclusions analogues.

Il reste à préciser le mécanisme d'action de ce médicament.

I°) Tout d'abord, il ne semble pas que l'action diurétique et anti-oedémateuse manifeste du 8I09 CB jour un rpole important dans la normalisation des gaz du sang des insuffisants respiratoires.

En effet, d'une part, sur les 5 de nos malades qui présentaient des oedèmes des membres inférieurs lors de la mise en traitement (n° 2, 6, 7, 8 et 9), on trouve 2 très bons résultats, mais aussi nos 2 échecs complets (n° 7 et 8). Nos 6 autres bons résultats se recrutent parmi des malades sans oedème.

D'autre part, nous avons obtenu 3 bons résultats chez des malades qui, avant le traitement, ne présentaient ni oedème des membres inférieurs, ni aucun signe d'insuffisance cardiaque décompensée (n° I2, I3, I4).

Enfin deux de nos malades présentaient avant le traitement des signes biologiques d'hyperaldostéronisme secondaire, mais ce sont pour nous l'un, un échec complet (n° 7) et l'autre, un résultat dissocié (n° 3). Alors que l'hyperaldostéronisme a disparu après le traitement.

D'ailleurs, POCIDALO et coll. obtinrent des résultats favorables chez 4 malades sans oedèmes.

Quant aux malades de FERLINZ et coll. ils ne présentaient pas de signes d'hyperaldostéronisme secondaire, et aucun n'avait d'oedèmes. L'amélioration gazométrique se produisit pourtant.

2°) Nos résultats semblent confirmer l'hypothèse de POCIDALO et WEBER.

Pour ces auteurs, "La spironolactone a provoqué une augmentation de l'élimination des bicarbonates dans les urines, et un abaissement du taux des bicarbonates sanguins, ce qui a eu pour conséquence un regain de sensibilité du centre respiratoire à la $PaCO_2$".

Nous avons en effet remarqué, quand nous avons étudié l'évolution du CO_2TP, de la $PaCO_2$ et du pH sous 8I09 CB que, au début du traitement, se produisait une baisse plus rapide des bicarbonates que de la $PaCO_2$, ce qui amenait une brève diminution du pH.

La moitié de la perte de CO_2TP était en effet achevée après un jour seulement de traitement, tandis que dans le même temps, seul le tiers de la diminution de la $PaCO_2$ était faite.

Il est possible de penser que le 8I09 CB, favorisant l'élimination des bicarbonates, amène une légère acidose métabolique. Celle-ci, par l'augmentation de la concentration en ions H^+, pourrait être un stimulus efficace du centre respiratoire.

D'autre part, il est possible que la diminution de la réserve alcaline permette au centre respiratoire de récupérer une sensibilité normale à la $PaCO_2$, sensibilité qui est très émoussée chez les hypercapniques chroniques. De toute façon le résultat est une hyperventilation.

Cette hyperventilation accentue l'élimination de la $PaCO_2$ qui devient plus rapide que la baisse du CO_2TP. Le pH final est ainsi identique au pH initial, et même un peu plus élevé en ce qui concerne les résultats favorables.

En somme, il s'agirait d'un mécanisme un peu comparable à celui de l'acétazolamide au niveau du centre respiratoire.

3°) Cette explication par l'acidose métabolique qu'engendrerait le 8I09 CB est intéressante, mais elle n'explique pas comment dans notre observation n° I4 l'effet est pratiquement nul sur les bicarbonates, alors que la $PaCO_2$ diminue de façon très notable. Surtout reste inexpliqué le fait que, en fin de traitement, l'hyperventilation persiste alors que le pH est élevé.

Il faut donc qu'un autre mécanisme intervienne aussi.

C'est peut-être par une action directe sur le centre respiratoire.

Dans leur publication, FERLINZ et coll. analysent les travaux qui montrent une analogie d'action entre les spironolactones et la progestérone. Ces deux substances ont une parenté structurale.

On a pu montrer que la progestérone amenait une hyperventilation chez des sujets sains (HERHABER, LOESCHCKE et WESTPHAL), et aussi chez des sujets en insuffisance respiratoire (CULLEN et coll.) Pour DÖRING et LOESCHCKE c'est l'élévation de la sécrétion de progestérone qui amène l'hyperventilation constatée au cours de la grossesse.

On a décrit d'autre part des propriétés progestatives obtenues avec un dérivé des spironolactones, le CZ 8I09 (DRILL).

Dès I96I, CALLAY (R.), MATHIS (Ph.) et COUDOUX (P.) qui traitaient un syndrome de Conn par une administration prolongée de spironolactone, signalent la survenue d'une impuissance sexuelle et d'une gynécomastie.

Cependant les spironolactones ont une formule stéroïdienne voisine des oestrogènes et ces derniers, plus que la progestérone, sont responsables d'un grand nombre de gynécomastie iatrogène.

Ce problème bien difficile reste posé.

Quoi qu'il en soit, l'action directe centrale et l'action indirecte par l'intermédiaire des bicarbonates ne s'excluent pas et il est probable que ces deux mécanismes sont synergiques.

CHAPITRE V

TOLERANCE

A - TOLERANCE CLINIQUE

La tolérance clinique, tant locale que générale, a toujours été excellente avec les précautions prises (injection intraveineuse stricte lente ; et injection duproduit seul).

Il faut cependant relever le cas de l'observation n° 2. Le malade est mort brutalement au 3e jour du traitement, et la cause de sa mort reste inexpliquée. Le 8I09 CB ne semble pas responsable. Il s'agissait d'un malade porteur d'une insuffisance cardio-respiratoire particulièrement grave. Dans les semaines précédant sa mort, ce malade avait présenté à plusieurs reprises des accidents de décompensation aiguë, et également des phénomènes de collapsus cardio-vasculaire, avec choc vasoplégique.

B - TOLERANCE BIOLOGIQUE

I°) Recherche d'une hémoconcentration

On peut la déceler par le dosage

= des protides sanguines (en g/l)

N° des obs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	IO	II	I2	I3	I4	moy.
Avant	58	60	6I	68	72	67	64	67	72	70	60	74	72	67	66,6
Max.	80	6I	76	7I,5	72	70	72	67	74	76	67	8I	74	76	72,7
Après	64		74	65	7I	65	65	62	74	67	63	74	72	76	68,6

TABLEAU N° 6 - Variations des Protéines plasmatiques en cours de traitement

- Avant le traitement, les valeurs extrêmes sont de 58 (n° I) et de 74 (n° I2). La moyenne du taux des protéines plasmatiques est à ce moment-là de 66,6 g/l

- En cours de traitement, la valeur maximum est de 8I (n° I2) ; le taux maximum moyen est alors de 72,7 g/l et l'augmentation moyenne est donc de 6,1 g/l.

- Un à deux jours après l'arrêt du traitement le taux moyen des protéines du sang est de 68,6 g/l. Il s'est donc nettement rapproché de sa valeur initiale.

= On peut suivre également l'évolution de l'hématocrite.

Avant le traitement l'hématrocrite moyen est de 48,8. Pendant le traitement, la moyenne des taux les plus élevés de l'hématocrite est de 55,2 (augmentation de 6,4).

Un à deux jours après l'arrêt du traitement, le taux moyen de l'hématocrite est de 52,5.

L'élévation du taux des protides sanguins et de l'hématocrite chez tous les malades semble traduire une hémoconcentration assez importante. C'est un effet indésirable chez les insuffisants respiratoires, car il est générateur d'hypertension pulmonaire et d'hypercoagulabilité.

2°) Etude de la déplétion sodée et chlorée

Nous avons déjà vu que la diminution moyenne de la natrémie pendant le traitement était de 7 mEq/litre.

Les diminutions les plus importantes concernant les malades en hypernatrémie avant le traitement :

Observation n° 9 : la natrémie passe de I52 mEq/l à I34 mEq/l (- I8 mEQ/l)

Observation n° I4 : la natrémie passe de I49 mEq/l à I37 mEq/l (- I2 mEq/l)

Chez deux malades le sodium sanguin diminue en dessous de I30 mEq/l pendant le traitement.

Observation n° I (I29 mEq/l)

Observation n° 3 (I27 mEq/l).

Le 8I09 CB accentue la tendance à l'hypochlorémie de ces malades.

Avant le traitement le taux moyen du chlore dans le sang était de 92,40 mEq/l ; pendant le traitement la diminution moyenne est de 5,1 mEq/l puisque le taux moyen minimum à ce moment-là est de 87,3 mEq/l.

Une remontée du chlore est sensible 3 ou 4 jours après l'arrêt du traitement, car le taux moyen est alors à 89,8 mEq/l.

3°) Rétension potassique

Nous avons vu également que l'hyperkaliémie induite par le 8I09 CB reste modérée et brève dans l'ensemble.

Le taux maximum du potassium sanguin noté pendant le traitement est en moyenne de 5,45 mEq/l (soit une augmentation de 0,78 mEq/l).

Nous avons été amené à prescrire des résines échangeuses de potassium à 5 malades.

4°) Variation de l'Azotémie

Chez presque tous lesmalades on note pendant le traitement une tendance à la rétention de l'urée dans le sang.

Cette hyperazotémie reste dans l'ensemble assez modérée.

Avant le traitement, l'azotémie moyenne était de 0,5I g/l ; en cours de traitement la moyenne des taux maximum est de 0,69 g/l (soit une augmentation de 0,I8 g/l).

Cette hyperazotémie relève semble-t-il, en grande partie, de l'hémoconcentration, car l'urée urinaire suit les variations de l'urée sanguine.

En effet avant le traitement le taux moyen de l'urée urinaire est de I7,1 g par 24 heures ; en cours de traitement, au moment où on relève les taux les plus élevés de l'azotémie, l'élimination urinaire moyenne de l'urée est de 22 g par 24 heures, soit une augmentation de 4,9 g par 24 heures.

La tolérance clinique du 8I09 CB a été exdellente.

Eu point de vue biologique on constate chaque fois une hémoconcentration et une tendance à l'hyperkaliémie. Ces phénomènes sont toujours restée modérés ; ils méritent une surveillance biologique régulière, mais ne sont pas un obstacle à l'utilisation du produit.

CONCLUSION

Nous avons traité par un dérivé injectable des spironolactones, le 8I09 CB, quatorze insuffisants respiratoires chroniques décompensés. Neuf d'entre eux présentaient des signes d'insuffisance cardiaque décompensée, dont cinq avec des oedèmes des membres inférieurs. Ils étaient tous en hypoxie et hypercapnie.

Le médicament s'est révélé être un bon diurétique. En effet le volume urinaire s'est en général élevé de façon importante. La natriurie qui était basse dans l'ensemble a considérablement augmenté pendant le traitement. La kaliurie a très modérément diminué.

Sur le plan de l'hématose, le médicament a amélioré les constantes gazométriques de la majorité des malades en provoquant une hyperventilation. Nous avons noté que parallèlement à une diminution de la réserve alcaline, se produisait une réduction de l'hypercapnie tandis que la pression partielle d'oxygène et la saturation oxyhémoglobinée se rapprochaient de la normale. Le pH dans l'ensemble restait peu perturbé.

Le 8I09 CB a été fort bien supporté. Nous avons néanmoins retrouvé des modifications des électrolytes sanguins à type d'hyponatrémie et d'hypochlorémie d'une part, avec d'autre part une élévation de la kaliémie. Nous avons également constaté une certaine hémoconcentration.

Ces phénomènes sont restés cependant assez modérés dans l'ensemble ; ils furent aussi très transitoires. Nous pensons qu'au prix d'une surveillance biologique régulière, de toute façon nécessaire chez de tels malades, le 8109 CB peut être, à côté de l'oxygénothérapie et des thérapeutiques habituelles, un médicament adjuvant très utile dans le traitement des insuffisants respiratoires décompensés.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie a été volontairement limitée aux effets des spironolactones sur les gaz du sang.

I - BALMES (A.), DUVERCHAIN (J.), VEDEL (A.) : L'hyperaldostétonisme au cours des décompensations respiratoires. Son traitement par les spironolactones.

Colloque sur la spironolactone, Evian, 4-5 juin 1962. Baillière Paris, 1 vol. p. 246-254

2 - POCIDALO (J.J.), WEBER (J.) : L'aldactone chez les insuffisants respiratoires chroniques avec coeur pulmonaire chronique.

Colloque sur la spironolactone, Evian, 4-5 juin 1962. Baillière, Paris, 1 vol., p. 255-259

3 - COUDOUX (P.) : Traitement prolongé d'un syndrome de Conn par une spironolactone.

Colloque sur la spironolactone, Eviant, 4-5 juin 1962. Baillière Paris, 1 vol. p. 356-359

4 - CALLAY (R.) : Commentaires sur un syndrome de Conn traité par l'aldactone.

Colloque sur la spironolactone, Evian, 4-5 juin 1962. Baillière Paris, 1 vol., p. 360-363

5 - BALMES (A.), DAUVERCHAIN (J.), VEDEL (A.), MARTIN (A.) : L'insuffisance respiratoire chronique, action des spironolactones

Concours Médical n° 6 du 6 février I965

6 - NOBLE (M.I.M.), TRENCHARD (D.) and GUZ (A.) : The value of diuretics in respiratory failure

Lancet, I966, 2, 257-260

7 - SADOUL (P.), SAUNIER (Cl.), HERAN (J.), THIEBAUT (E.), AUG (M.C.) : Electrolytes plasmatiques au cours des insuffisances respiratoires.

Bulletin de physio-pathologie respiratoire.
Vol. 3 janvier-février-mars I967, n° I,
p. I3-23.

8 - BOULANGE (M.), AUG (M.C.), BEAUDOUIN (A.M.), BESSOT (J.C.) : Existe-t-il un hyperaldosteronisme chez les insuffisants respiratoires ?

Bulletin de physio-pathologie respiratoire
Vol. 3, Janvier-Février-Mars I967, n° I,
p. 37-44

9 - FERLINZ (R.), SCHROERS (E.), STADELER (H.J.) : Résultats du traitement de l'hypoventilation générale alvéolaire chronique par l'aldadiène-potassium

(Travail non publié).

Vu et Permis d'imprimer

Toulouse, le 6 mai I97I

Le Président du Conseil
de l'Université Paul Sabatier

L. LARENG